



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Kovács Melinda

A FUMONIZIN B1 MIKOTOXIN  
A TÁPLÁLÉKLÁNCBAN  
– EGÉSZSÉGGKÁROSÍTÓ HATÁSAI



Terintetes vagy 97  
 leendő székelybirtokosok 32. Ba egy székely  
 székelybirtokosok választott tag, a székelybirtokosok kivétel  
 székelybirtokosok tartozó dolgozat felolvasásával,  
 keményes megnevezés székelybirtokosok kivétel  
 legkezebb egy év alatt székelybirtokosok kivétel  
 székelybirtokosok megnevezésén.  
 székelybirtokosok, melyekben kivált székelybirtokosok  
 székelybirtokosok megnevezésén: de ha

Legfeljebb egy év alatt vértől mentesítendő."

Leketűzti esetek, melyekben kivált vidéken la-  
gátoltatnak a határidőket megtartani: de hallgat-  
ván a szabály meg nem tartatását, amennyi-  
elérni a szabály meg nem tartatását tekintve  
mint összes szabályzatunkat erőltetve tekintve  
következzen erre figyelmeztetni a T. Akadé-  
miának szülője.

1866. évi törvénybe hozatik tehát, hogy egyetlen a  
szülője által meg nem

mint összes <sup>száma</sup> következési ügyére figyelmeztet  
szükségtelen.  
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az  
1861. <sup>rends.</sup> 194. <sup>194.</sup> választott s szérfoglalás által meg nem  
tett <sup>rend.</sup> <sup>194.</sup> <sup>194.</sup> nevei a névanyagból kitöröltesse, az 1861-  
es évi választott a pályára emeltesse, jö-  
vőre pedig a kitörölt hivatal oda utasítsa, hogy  
evidenciában tartás végett az újban választottakat,  
míg szék nem foglalt, a sorozatba fel ne vegye.

l, jan. 26. 1865.

1. Baller's Moir  
 2. Lacy  
 3. Hollan Emige

853  
1865

13 Kennedy Ligon  
Montclair Lissly  
John Henry  
r. rag John Frank rag  
George Lissly

Kovács Melinda

A FUMONIZIN B1 MIKOTOXIN A TÁPLÁLÉKLÁNCBAN –  
EGÉSZSÉGGÁROSÍTÓ HATÁSAI

SZÉKFOGLALÓK  
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2013. május 6-án megválasztott  
akadémikusok székfoglalói

Kovács Melinda

A FUMONIZIN B1 MIKOTOXIN  
A TÁPLÁLÉKLÁNCBAN –  
EGÉSZSÉGGÁROSÍTÓ HATÁSAI



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2013. október 2-án

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-745-7

© Kovács Melinda

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia  
Kiadásért felel: Lovász László, az MTA elnöke  
Felelős szerkesztő: Kindert Judit  
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

## ÖSSZEFOGLALÓ

Stratégiai kérdés a világ lakosságának elegendő, jó minőségű, biztonságos és környezetbarát módon előállított élelmiszerrel való ellátása. A szervezetet károsító kémiai, mikrobiológiai stb. anyagok mintegy 70 százaléka az élelmiszerrel jut a szervezetbe, és egyes betegségek kialakulásának oktan tényezője lehet.

A takarmány- és élelmiszer-előállítás, -tárolás és -feldolgozás szinte minden lépésénél számolni lehet a penészgombák toxikus másodlagos anyagcseretermékeinek, a mikotoxinoknak a jelenlétével, és ez jelentős gazdasági veszteségeket, állat- és humán-egészségügyi, valamint élelmiszer-biztonsági kockázatot okoz. Ezek az egészségkárosító anyagok egyelőre nem iktathatók ki az élelmiszerláncból, így mindent meg kell tenni gazdasági és egészségkárosító hatásuk csökkentésére, megelőzésére. A fumonizin B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>) mikotoxint Dél-Afrikában fedezték fel, izolálták, meghatározták kémiai szerkezetét, valamint szoros korrelációt mutattak ki az elmaradott régiókban a nyelősőrák előfordulási gyakorisága és a lakosság által nagy mennyiségben fogyasztott kukorica FB<sub>1</sub>-tartalma között. Hazánkban a 90-es években indultak meg a fumonizinkutatások, az akkori felmérések szerint a penészes minták mintegy 70 százalékában fordult elő ez a mikotoxin. Ez indokolta a toxin hatásainak megismerését célzó intenzív, a kockázatbecslést megalapozó kutatómunka elindítását. Az akadémiai székfoglaló előadás ennek a közel két évtizedes tudományos munkának a főbb eredményeit ismerteti, bemutatva a téma hazai és nemzetközi aktualitását, a kutatások fejlődésének az irányát. Választott malacokkal végzett kísérletsorozatban komputertomográfias és mágneses re-

zonancián alapuló képalkotó diagnosztikai eljárások alkalmazásával meghatároztuk a FB<sub>1</sub> dózistól és expozíciós időtől függő hatását, azt a koncentrációt (no observed adverse effect level, NOAEL), amely nem okoz sem morfológiai, sem funkcionális elváltozást a szervezetben. Ezen eredmények alapján a Magyar Takarmánykódexben módosult a takarmányok megengedhető FB<sub>1</sub>-tartalmára vonatkozó ajánlati határérték. Kimutattuk a FB<sub>1</sub> méhen belüli magzatkárosító hatását sertésben és házinyúlban, továbbá azt, hogy a FB<sub>1</sub> nagyon kis mennyiségben ugyan, de kiválasztódik a kocatejbe. A sertésre vonatkozó vizsgálatokat az indokolta, hogy a fumonizinek a sertéstartásban okozzák a legnagyobb gazdasági veszteséget, a nyulat pedig humánmodellállatnak tekintettük. Takarmány- és élelmiszer-biztonsági szempont indokolta annak vizsgálatát, hogy a takarmányban lévő FB<sub>1</sub> megjelenik-e az állati eredetű élelmiszer-alapanyagokban. Magas dózisu FB<sub>1</sub> etetését követően meghatároztuk a toxinnak az egyes szervekben, szövetekben (máj, vese, agyvelő, izom- és zsírszövet) való akkumulálódását, majd átlagfogyasztást számítva megállapítottuk, hogy ezek fogyasztása nem jelent számottevő kockázatot az emberre. A FB<sub>1</sub> alacsony felszívódási mértéke és kismértékű akkumulációja indokolta sertésben a FB<sub>1</sub> metabolizmusának, majd a toxin és a metabolitok felszívódásának, az egyes szövetekben való akkumulációjának, majd a bélsárral és a vizelettel történő ürítésének meghatározását. A FB<sub>1</sub> hatásmechanizmusának jobb megismerésére új sejt- és génkárosító hatások kimutatására alkalmas *in vitro* laboratóriumi módszereket adaptáltunk, és vizsgálatokat indítottunk a FB<sub>1</sub>-metabolitok, valamint több toxin és metabolit által kiváltott, ún. multitoxikus hatások meghatározására. Az elmúlt húsz évben a kutatások a fumonizinek mellett más mikotoxinokra is kiterjedtek. Fejlett infrastruktúrát alakítottunk ki, amelyet aktivitásunk kiszélesítésével folyamatosan fejlesztünk. Munkánkat, amelyet egy MTA által támogatott kutatócsoport keretében is végzünk, és amellyel aktív részt vállalunk a doktori képzésben, a kutatói utánpótlás nevelésében, számos neves hazai és nemzetközi együttműködő partnerintézmény segíti.



# BEVEZETÉS

Az évszázad kihívása az emberek megfelelő mennyiségű és minőségű, egészséges és biztonságos ételminiszterrel való ellátása. Az ételminiszter és a táplálkozás a szervezetünk számára nélkülözhetetlen táplálékanyag-forrást jelent, de túl ezen, nagyon fontos társadalmi, családi esemény, az életminőség egyik fontos eleme, egyben hagyományok és szokások őrizője. Az ételminiszter-előállítás gazdaságunk egyik fő alappillére is.

Ismert ugyanakkor, hogy a szervezetre káros anyagok több mint 70%-a a táplálékkal, illetve az ivóvízzel jut be a szervezetünkbe. Ennek megelőzését szolgálja az ételminiszter-biztonság, amelynek lényege, hogy az ételminiszter ne legyen ártalmas a fogyasztó egészségére, ha azt a szokásos módon készíti és fogyasztja el.

Az Eurobarométer-felmérések keretében az európai lakosság körében gyűjtenek adatokat különböző kérdésekben. 2010-ben jelent meg az a második Eurobarometer-jelentés, amely összegzi az uniós fogyasztók ételminiszterekkel összefüggő kockázatokról szóló vélekedéseit (EC, 2010). Az Európai Unió 27 tagállamának bevonásával készült a felmérés, 15 év feletti fogyasztók anyanyelvükön folytatott személyes interjúja alapján. Közel huszonhétézer embert kérdeztek meg.

Az ételminiszterekkel kapcsolatos tapasztalataikra vonatkozó kérdés esetében a válaszadók többsége az ételt és az étkezést az élvezettel, például a friss és ízletes ételminiszterek kiválasztásával (58%) vagy a családi és baráti körben való étkezés örömeivel (54%) hozta összefüggésbe. A válaszadók 37%-át foglalkoztatja az ételminiszter-biztonság kérdése.

Más kockázatokkal összehasonlítva több uniós polgár gondolta úgy, hogy a gazdasági válság (20%) és a környezetszennyezés (18%) nagyobb valószínűség-

gel gyakorol hatást az életükre, mint az élelmiszer által okozott egészségkárosodás esetleges kockázata (11%). Ez a 2005-ben készült előző felméréshez képest 3%-os emelkedést mutatott.

Az élelmiszerekkel kapcsolatos lehetséges kockázatok miatt aggódo személyeket jobban aggasztotta az élelmiszerek vegyi szennyeződése, mint a bakteriális szennyeződés vagy egyéb egészségügyi (pl. cukorbetegség) és táplálkozástani (pl. a kalória és a tápérték ellenőrzése) kérdések.

Az Európai Unió országaiban működik az ún. Gyors Veszélyjelző Rendszer (Rapid Alert System for Food and Feed, RASFF), ahová a tagállamok haladéktalanul jelentik az élelmiszerekből és takarmányokból származó, az emberi egészséget közvetve vagy közvetlenül érintő veszélyt. Az információt minden tagállam megkapja, illetve egy központi adatbázisban mindenki számára hozzáférhető.

A bejelentések száma az elmúlt 5 évben átlagosan 3000–3700 között változott évente. Ezek 30%-a vonatkozott mikotoxinokra 2008-ban, ez az arány az utóbbi években csökkent (2012-ben 15%-ra). A mikotoxinbejelentések több mint 90%-a élelmiszer-eredetű problémáról szólt, ezek a legtöbb esetben fejlődő országokból származó importtételek (olajos magvak, gabonafélék) aflatoxin-szennyezettségéből adódtak. Az utóbbi 2 évben megnőtt az Európa déli országaiból származó termékek aflatoxin-tartalmára vonatkozó bejelentések száma.

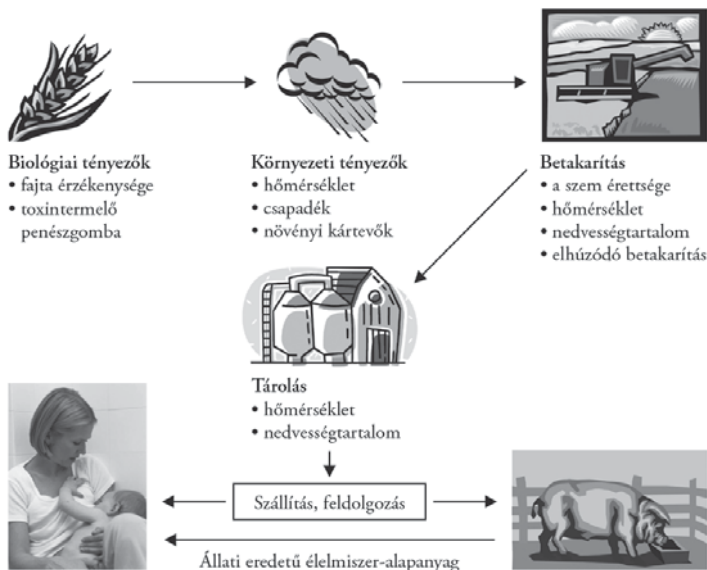
A fumonizin B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>) mikotoxinra vonatkozó bejelentések száma nagyon alacsony (1–5/év), szinte minden esetben kukoricában találtak határérték feletti mennyiségeket.

# PENÉSZGOMBÁK – MIKOTOXINOK

A mikotoxinok penészgombák másodlagos anyagcseretermékei, természetes környezetszennyező anyagok. Kialakulásuk feltétele a penészgombáknak a növényeken való elszaporodása, majd adott környezeti körülmények hatására a gomba másodlagos anyagcserére tér át, és mérgező hatású vegyületeket termel. Ezek száma több ezer, de komoly állat- vagy humán-egészségügyi hatása kb. 20 mikotoxinnak van. Az általuk előidézett megbetegedések a mikotoxikózisok.

A mikotoxinok az élelmiszer-termelés teljes vertikumában megtalálhatók, a talajban, a szántóföldön, a növények betakarításánál, tárolásánál, szállításánál, feldolgozásánál – mennyiségüket számos biológiai, környezeti, technológiai és emberi tényező befolyásolja (1. ábra). Termelődésük feltétele a növények pe-

Mikotoxinok az élelmiszerláncban (CAST, 2003)



1. ábra. A penészgomba-fertőzést és mikotoxin-termelést befolyásoló tényezők

nészgomba-fertőződése, amelynek egy nagyon bonyolult és összetett gazdanövény-penészgomba interakció a következménye. Az, hogy a penészgomba mikor és miért tér át másodlagos anyagcserére, még nem teljesen ismert. A védekezés, a megelőzés alapja ezért a penészgomba-fertőzés megakadályozása, illetve csökkentése (Mesterházy 2010).

Az ember szervezetébe is bejutnak a toxinok, közvetlenül, szennyezett növényi eredetű élelmiszerek fogyasztásával, avagy közvetetten, állati eredetű élelmiszerekkel, akkor, ha a takarmány a javasolt határértékeken felüli mennyiségben tartalmaz toxint, és ez akkumulálódik az állat fogyasztásra kerülő szerveiben, szöveteiben (pl. máj, zsír, hús), vagy kiválasztódik a tejvel vagy a tojással. Ez utóbbi, az ún. „carry over” ritka, csak néhány mikotoxinra és néhány állati termékre jellemző – például az aflatoxin  $M_1$  kiválasztása a tejvel (Kovács 2010).

A mikotoxikózisok problémájára az 1960-as években bekövetkezett súlyos aflatoxin-mérgezések hívták fel a figyelmet, intenzív kutatást beindítva.

Humán-mikotoxikózisok a fejlett országokban ma már nem fordulnak elő akut formában. Sokkal inkább a nagyon alacsony dózisu, de hosszan tartó expozíció a jellemző. Fejlődő országok elmaradottabb régióiban azonban még ma is előfordulhatnak akut megbetegedések. A legutóbbi súlyos esetet Kenyában írták le 2004-ben, helyileg termesztett és nem megfelelően tárolt kukorica fogyasztását követően. 317 beteget regisztráltak akut hepatitiszsel, közülük 125-en meghaltak. A megvizsgált minták több mint 50%-ában az aflatoxin  $B_1$  (AFB<sub>1</sub>) tartalom meghaladta a megengedett határértéket (20  $\mu\text{g/kg}$ ), számos esetben 50–400-szoros mennyiséget mértek. A humánexpozíció becslésében fontos a megfelelő biomarker megtalálása, a mikotoxinok többsége ugyanis gyorsan kiürül a szervezetből, másrészt olyan kis mennyiségben is jelen lehet, amelynek kimutatása problémát jelenthet. A kenyai expozíció becslésekor az AFB<sub>1</sub>-(lizin)-albumin adduktot alkalmazták biomarkerként. Pozitív összefügg-

gést igazoltak a kukorica AFB<sub>1</sub>-tartalma és a vér AFB<sub>1</sub>-addukt-koncentrációja között (Azziz-Baumgartner et al. 2005).

Más mikotoxinokkal összefüggésben is leírtak humánkórképeket, ezek közül többnek hazai vonatkozása is van. Például az ochratoxin A (OTA) által emberekben előidézett veseelváltozásokhoz nagyon hasonlóakat Magyarországon is kimutattak vágóhídi sertésekben, a toxint is detektálva. Az OTA-t kimutattuk egészséges anyák kolosztrumából és véreből is. Az ösztrogénhatású zearalenon korai ivaréretést okozó hatását pedig szegedi kollégák is leírták (Kovács 2010).

## A FUMONIZIN MIKOTOXINOK FELFEDEZÉSE

A fumonizinek felfedezése 18 év multidiszciplináris kutatásának az eredménye, amelynek előzményei a 19. századra vezetnek vissza. A *Fusarium verticillioides* által előidézett toxikózisokat elsőként az USA-ban észlelték, 1850-ben (moldy corn poisoning). Sheldon azonosította a kórokozó ágenszt 1904-ben, amelyet akkor *F. moniliforme*-nek neveztek el. 1970-ben izolálták a *F. verticillioides* olyan penészes kukoricából Dél-Afrikában, amely lovakban agylágyulást (equine leucoencephalomalacia, ELEM) idézett elő. A lovak májában tapasztalt elváltozások keltették fel a gyanút a rákkeltő hatásra. Az ezt követő évtizedben a *F. verticillioides* penészgomba káros hatásait vizsgálták. A laboratóriumban elszaporított törzsek kivonatával a betegségeket elő tudták idézni, illetve a természetes körülmények között megbetegedést okozó törzsekből készült kivonatokkal hasonló kórképeket lehetett kiváltani. Igazolták az MRC 826-os törzs rákkeltő hatását patkányban (Marasas 2001).

A fumonizinek kutatásában áttörést jelentett az, amikor Gelderblom és munkatársai 1988-ban izolálták a fumonizineket *F. verticillioides* MRC 826-os

törzs kukoricán elszaporított tenyészetéből. A tisztított  $FB_1$ -gyel a gomba-törzs kivonata által előidézett elváltozásokat reprodukálni tudták patkányban. Ugyanabban az évben meghatározták a toxin kémiai szerkezetét.

A fumonizinek természetes előfordulását először az USA-ban lovak agy-lágyulását okozó kukoricában írták le. A  $FB_1$ -et egy évvel később kimutatták Dél-Afrikában is, Transkei tartományból származó kukoricamintában (Sydenham et al. 1990).

1990-ben korrelációt állapítottak meg a kukorica természetes  $FB_1$ - és  $FB_2$ -szennyezettsége, valamint a humánnyelőcsőrák (oesophageal cancer, OC) előfordulási gyakorisága között. Majd 1993-ban a Nemzetközi Rákkutató Ügy-nökség lehetséges karcinogénnek deklarálta a  $FB_1$ -et (IARC, Class 2B).

## A FUMONIZINEK ELŐFORDULÁSA, HATÁSUK

Az előzőekben ismertetett események átfogó vizsgálatokat indítottak meg a világ minden részén a fumonizinek előfordulásának a megismerésére. Gyakorlatilag minden kukoricatermesztő területen kimutatták a toxin jelenlétét a szennyezettség gyakoriságában és mértékében, persze jelentős különbségekkel. Az élelmezési célra szolgáló kukorica is tartalmazott fumonizineket, még a fejlett országokban is (Waskiewicz et al. 2012).

A fumonizinkutatások további fejezeteként a 2000-es évek elején 28 fumonizinvegyületet azonosítottak. Felfedeztek új sztereioizomereket. Magyarországon Bartók Tibor és munkatársai 28  $FB_1$ -izomert írtak le, kimutatták az észterezett  $FB_1$ -izomereket (Bartók et al. 2010a,b).

Egy új kutatási irányt indított el a „masked” vagy „hidden” fumonizinek leírása. Az elnevezés a szennyezett minták azon fumonizintartalmát jelenti,

amely a rutin analitikai módszerekkel nem mutatható ki, mert a mátrixban kötött formában van jelen. Az emésztőrendszerben azonban enzimek hatására felszabadul, és felszívódik (Berthiller et al. 2013). Ezzel magyarázható sok esetben az, hogy viszonylag alacsony mikotoxin-tartalommal jellemzett tételek a vártnál súlyosabb elváltozásokat idézhetnek elő.

Egy 2012-es publikáció 2009 és 2011 közötti felmérések adatait foglalja össze az amerikai, európai és ázsiai kontinensen termesztett kukorica és kész tápok mikotoxin-szennyezettségére vonatkozóan (Rodrigues–Naehrer 2012). Közép-európai kukorica és tápminták fumonizintartalmára viszonylag kevés számú mérést végeztek, de a vizsgált minták 60, illetve 40%-ában mutattak ki fumonizint, viszont a mért legmagasabb koncentráció sem haladta meg az uniós ajánlati értékeket.

A FB<sub>1</sub> a többi mikotoxintól eltérően fajoként nagyon eltérő kórképeket idéz elő. A ló és a sertés a két legérzékenyebb állatfaj. Lovakban agylágyulást, sertésekben tüdőödémát idéz elő, nyulakban, baromfiban máj- és vesekárosító, patkányban máj- és veseelfajulás, valamint májrák kialakulását írták le (Harrison et al. 1990; Kellerman et al. 1990). Emberben összefüggésbe hozták a nyelőlőcsőrák (Rheeder et al. 1992), majd később az idegcső-záródási rendellenesség kialakulásával (Marasas et al. 2004).

A toxin pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem ismert minden részletében. A szfinganin szerkezeti analógja, specifikus gátlója a ceramidszintetáz-enzimnek, így zavart okoz a komplex szfingolipidek képződésében (Wang et al. 1992, 1999). Ezen kívül megváltoztatja a foszfolipidek és a többszörösen telítetlen zsírsavak metabolizmusát is (Gelderblom et al. 1997). Mindezek által befolyásolja a sejtek növekedésének, differenciálódásának, a sejtek közötti kommunikációnak, valamint a sejten belüli jelátadásnak a folyamatait.

A fumonizinek felfedezése erősen köthető Dél-Afrikához, főként azon területekhez (pl. Transkei tartomány déli része), ahol az ökológiai viszonyok nagyon kedveznek a *F. verticillioides* elszaporodásának.

Fejlett országokban a lakosság táplálkozására nagyon változatos étrend jellemző, az élelmiszerek és alapanyagok minőség és biztonság szempontjából is szigorúan ellenőrzöttek. A fejlődő vagy elmaradott országokban, illetve régiókban ugyanakkor a lakosság táplálkozása egyoldalú, saját előállítású vagy helyileg beszerzett alapanyagokra épül, amelyeket kevésbé ellenőriznek. Éppen ezekben az országokban hiányzik az élelmiszer-biztonsági kockázatot jelentő anyagokra (pl. mikotoxinokra) vonatkozó törvényi szabályozás, határértékek megállapítása, betartatása is.

Dél-Afrikában az 1 főre jutó napi kukoricafogyasztás átlagosan 110 g. A napi toxinfelvétel így még alacsony toxinszennyezettség esetén is meghaladhatja a megállapított tolerálható határértéket. Ugyanakkor éppen ezek azok a területek, ahol magasabb toxinszennyezettséggel kell számolni. Míg az európai országokban a lakosság a tolerálható határérték max. 10%-át veszi fel naponként, addig az elmaradottabb régiókban a határérték többszörösét fogyasztják (Marasas 1997).

A kukorica egyoldalú fogyasztásával összefüggően kialakuló multifaktoriális betegségszoport Afrikában az afrikai *Fusarium* – kukorica-betegség elnevezést kapta (Dutton 2009). Ezek a megbetegedések látszólag egymástól függetlenek, és más-más okra vezethetők vissza, ugyanakkor hátterükben mindig ott található a FB<sub>1</sub>-gyel szennyezett kukorica szinte kizárólagos fogyasztása.

Egyéb tényezők is szerepet játszanak a kórképek kialakításában: a kukoricában lévő más mikotoxinok (főként zearalenon, trichotecének és aflatoxin) – ezekre egyes tünetek jól utalnak is (pl. férfiak mellmegnagyobbodása, ízületi



elváltozások), a kukorica alacsony fehérje- és vitamintartalma, valamint egyéb hajlamosító hatások.

Az ilyen betegek véréből szinte mindig ki lehet mutatni a FB<sub>1</sub>-et. Ismerve azt, hogy a FB<sub>1</sub> kis mértékben szívódik fel, és viszonylag gyorsan kiürül, ez azt jelzi, hogy ezek az emberek folyamatosan, viszonylag nagy expozíciónak vannak kitéve.

Fumonizinekkel összefüggésbe hozható humánmegbetegedéseket nem csak Dél-Afrikában írtak le. Afrika más országaiban, Dél-Amerikában, USA-ban, Kínában, sőt Olaszország azon régióiban, ahol magas a kukoricából készített polenta fogyasztása.

A nyelőcsőrák mellett a májrák és az idegcső-záródási rendellenesség hátterében vizsgálták még a fumonizinek szerepét. Az esetek többségében az érintettek multitoxikus hatásoknak és egyéb, többnyire táplálkozáseredetű kockázati tényezőknek vannak kitéve (Bolger et al. 2001).

A humán-fumonizintoxikózisok krónikus jellegűek, egy esetben írtak le akut módon fellépő megbetegedést. 1995-ben Indiában, a Dekkán-fennsík néhány falujában magas FB<sub>1</sub>-tartalmú kukorica és cirok fogyasztása okozott hasi, emésztőszervi tüneteket. A betegek orvosi beavatkozás nélkül is meggyógyultak (Bhat et al. 1997).

## SAJÁT EREDMÉNYEK A FUMONIZIN KUTATÁSBAN

Számos felmérés igazolta, hogy a *F. verticillioides* a hazai kukoricát is gyakran szennyezi. Egy 1993–96 közötti átfogó vizsgálat sorozat eredményei szerint a penészes kukoricaminták 70%-a tartalmazott FB<sub>1</sub>-et (Fazekas 1998).

Magyarországon az 50-es évek elején gyakorló állatorvosok leírták a beta-karítás utáni „új” kukorica etetésekor a sertésben fellépő tüdőödémát, amelyet ismeretlen eredetűnek tartottak, és mint a „sertések hízlalási tüdővizenyője” vált ismertté. Mikor az USA-ban leírták a kísérletesen FB<sub>1</sub>-gyel előidézett kórképet, annak hasonlósága miatt merült fel a gyanú, hogy azonos kóroktanú betegségekről lehet szó. A betegséget Magyarországon Fazekas Béla és munkatársai (1997) reprodukálták nagy dózisú FB<sub>1</sub> etetésével. Mindezek indokolták a toxin hatásainak megismerését célzó és a kockázatbecslést segítő kutatómunka beindítását.

A kockázatbecslés a korszerű élelmiszer-biztonsági rendszer alapját képezi. Célja tudományos ismeretekre alapozva meghatározni azt, hogy az élelmiszerben a vizsgált egészségkárosító anyag (pl. mikotoxin) milyen mértékben van jelen, és ez az elfogyasztott mennyiség, valamint az illető anyag toxicitása függvényében milyen mértékű és milyen jellegű egészségkockázatot jelent.

A 90-es évek közepén elkezdett kutatásainkkal több területen is szolgáltatunk hazai és nemzetközi viszonylatban is új és hiánypótló adatokat a FB<sub>1</sub> mikotoxin kockázatbecsléséhez.

## A FB<sub>1</sub> dózistól és expozíciós időtől függő hatásának kimutatása sertésben

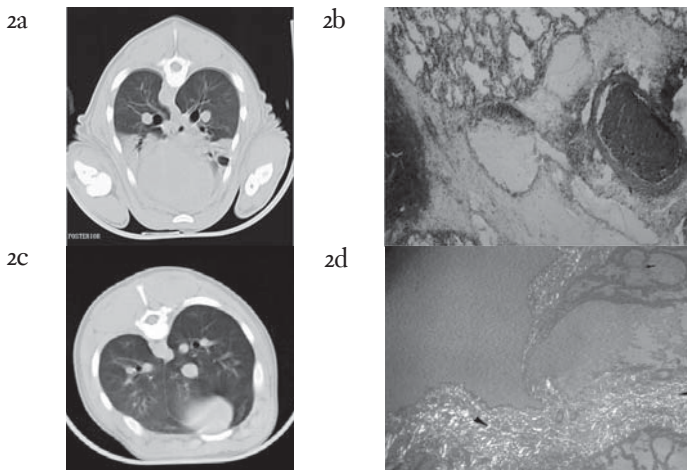
Meghatároztuk a FB<sub>1</sub> ún. NOAEL-értékét (No Observed Adverse Effect Level), azaz azt a toxinkoncentrációt, amelynek nincsen sem morfológiai, sem funkcionális károsító hatása.

Kísérletsorozatunkat megelőzően a FB<sub>1</sub> hatásait más kutatók nagy dózisban vizsgálták. Megállapították, hogy a fumonizintoxikózis sertésben tüdő-, szív- és keringési, valamint hepatikus tüneteket idéz elő. Megfigyelték még a nyelőcsőgyulladást, a gyomorfekélyt és a szív hipertrophiáját. A vizsgálatokból kiderült, hogy a tisztított FB<sub>1</sub>-gyel végzett kísérletekben kialakuló kórké-

pek nem egyeztek meg a természetes úton szennyezett takarmány etetésekor kialakulókkal, ez utóbbiakban ugyanis más fumonizinek, sőt más toxikus metabolitok is előfordulnak.

Állatkísérleteinkben mindig kísérletesen előállított, ismert FB<sub>1</sub>-koncentrációjú, kukoricaalapú *Fusarium verticillioides* penészgomba tenyészetet használtunk.

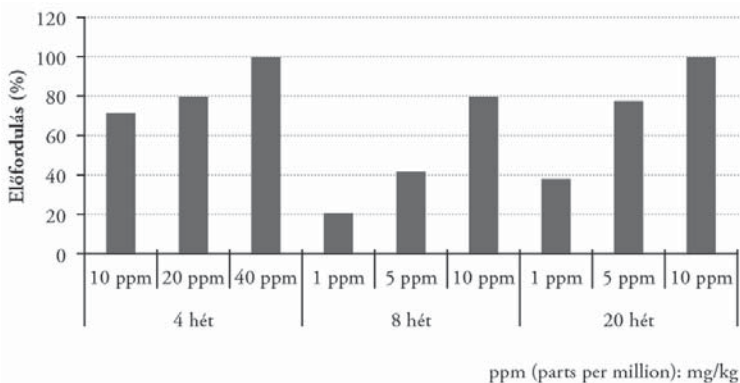
Kísérletsorozatot indítottunk el a dózistól és az expozíciós időtől függő élettani, biokémiai és morfológiai elváltozások feltárására, a szakirodalomban addig fellelhetőhöz képest alacsonyabb toxinkoncentrációkat alkalmazva. Komputertomográfias (CT) és mágneses rezonancián alapuló (MRI) képalkotó diagnosztikai eljárásokat vontunk be a vizsgálatokba, a toxinok károsító hatásának korai felismerésére, a kórfejlődés élő állatokban való nyomon követésére, elemzésére. Megállapítottuk, hogy a toxin már kis koncentrációban (5–20 ppm között) is előidézi tüdőödémát, hosszan tartó toxinfelvétel esetén irreverzibilis tüdőfibrózis alakul ki (2. ábra).



2. ábra. A tüdő komputertomográfias és szövettani képe rövidebb (4 hét), illetve hosszabb ideig (8 hét) tartó fumonizin B<sub>1</sub> etetését követően. Tüdőödéma (2a és 2b), majd tüdőfibrózis (2c és 2d) kialakulása látható

Bár a kialakuló tüdőelváltozások a CT-felvételeken láthatók voltak, és a kórboncolás, kórszövettani vizsgálatok szintén igazolták, az állatok nem mutatnak klinikai tüneteket, és termelési paramétereik sem változtak.

A 4 hetes, magasabb dózisú expozíció a dózistól függően az állatok 70–100%-ában előidézte a tüdőödémát, az alacsonyabb dózis esetében a hosszabb expozíciós idő növelte a megbetegedés előfordulását (3. ábra).



3. ábra. A tüdőödéma előfordulásának aránya a fumonizin B<sub>1</sub> dózisa és az expozíciós idő függvényében

A fumonizintoxikózis legérzékenyebb és specifikus biomarkereként számon tartott szfinganin/szfingozin arány (SA/SO) vizsgálatokor 1 mg/takarmány kg volt az legkisebb dózis, amely nem okozott szignifikáns emelkedést ebben a paraméterben. Így 1 mg/takarmány kg-ban határoztuk meg a NOAEL-értéket, többek között ezen eredmények alapján került be a Magyar Takarmánykódexbe az 5 mg/takarmány kg koncentráció, mint a sertések takarmányában az ajánlott maximális határérték.

## A FB<sub>1</sub> magzatkárosító hatásának a kimutatása

Nem állt előzetes adat rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a FB<sub>1</sub> átjut-e a vemhes koca placentáján, és van-e magzatkárosító hatása. A vemhes kocákkal végzett kísérletünket az indokolta, hogy a toxinnak a sertéstartásban mutat-ható ki a legnagyobb kártétele. A házinyulat placentaszervezete miatt – mint modellállatot – vizsgáltuk a humánkockázat becslésére.

Munkánkat megelőzően szíriai hörcsögben és patkányban kimutat-tak, míg nyulakban a korai vemhesség alatti kezelést követően nem találtak fumonizinnek tulajdonítható magzatkárosító hatást.

A vemhes kocákkal ellés előtt 10 nappal kezdtük el etetni a FB<sub>1</sub>-tartalmú tápot. Az újszülött malacokat a megszületést követően, még a kolosztrum ki-szopása előtt vizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy már a méhen belüli életben kialakult bennük a tüdőödéma. Az újszülött nyulakban máj- és veseelfajulás volt jellemző. Mindkét fajban kimutatható volt a FB<sub>1</sub>-toxikózis biomarkerének (SA/SO) változása, jelezve a toxin sejtszintű károsító hatását.

A kocatejfel – kismértékben ugyan –, de kiválasztódott a FB<sub>1</sub>, ennek első-ként történt meg a leírása nemzetközi szakfolyóiratban.

## A FB<sub>1</sub> megjelenése a sertés szerveiben, szöveteiben

Vizsgálataink másik jelentős iránya annak a kimutatása volt élelmiszer-bizton-sági kockázat becslése céljából, hogy a FB<sub>1</sub> az emberi fogyasztásra kerülő sertésszervekben megjelenik-e.

Az állati eredetű élelmiszer-alapanyagok mikotoxinnal való szennyező-désének első lépése az állat által elfogyasztott toxinnak a felszívódása, majd a vérkeringésen keresztüli eljutása a perifériás szövetekbe. A FB<sub>1</sub> biológiai hozzáférhetőségét az akkor rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján 4–6%-ra

becsülték. Munkánkat megelőzően olyan vizsgálati eredmények álltak rendelkezésre, amelyek tejelő tehenek, tojótyúkok és hízómarha toxinexpozícióját követően nézték a toxinnak az állati termékben (tej, tojás, hús) való megjelenését. A mért koncentrációk elhanyagolhatóak voltak, vagy a toxin nem is volt jelen kimutatható mennyiségben.

Kísérletünkben magas dóziszú FB<sub>1</sub>-expozíciót követően, a toxin akkumulációját vizsgálva megállapítottuk, hogy a fogyasztásra kerülő termékek közül a máj és a vese tartalmazott a legnagyobb mennyiségben FB<sub>1</sub>-et, míg az izom és a zsírszövet toxintartalma elhanyagolható volt.

A sertésszervekben mért maximális FB<sub>1</sub>-tartalom alapján modellszámítást végeztünk a humánexpozíció becsléséhez. A napi FB<sub>1</sub>-felvétel még a legmagasabb toxinkoncentráció esetén is mindössze 13%-a volt a tolerálható határértéknek (1. táblázat). Így megállapítható volt, hogy a FB<sub>1</sub> szempontjából a sertés eredetű élelmiszer-alapanyagok nem jelentenek kockázatot.

1. táblázat. A sertésszervekben mért legnagyobb fumonizin FB<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>)-tartalom alapján a humánexpozíció-becsléshez végzett modellszámítás eredménye

Szerv/ szövet	Max. FB <sub>1</sub> -koncentráció (ng/g)	Napi fogyasztás (g)*	Napi FB <sub>1</sub> -felvétel (µg)
izom	6,0	300	1,8
máj	158,4	100	15,8
vese	47,2	50	2,4
zsír	111,2	50	5,6

\* EC, 2003

Tolerálható napi felvétel (TDI) = 2 µg/testsúly kg/nap (SCF, 2000)

## A FB<sub>1</sub> felszívódása, metabolizmusa, akkumulálódása és eliminációja

A FB<sub>1</sub> szervezeten belüli útjának követését célzó kísérleteink eredményei és a szakirodalomban megjelenő adatok nagyon sok kérdést vetettek fel, és ez a „fumonizinparadoxon” fogalmához vezetett: a FB<sub>1</sub> felszívódása kismértékű, gyorsan eliminálódik a szervezetből, tehát nem akkumulálódik, mégis súlyos kórképeket alakít ki, különösen sertésben és lóban, a két érzékeny háziállatban. Ez felvetette a toxin metabolizációjának, a keletkezett metabolitok toxicitásának a kérdését. A metabolitok vizsgálatát az is indokolta, hogy ezek nemcsak a szervezetben, hanem takarmány- vagy élelmiszer-tartósítási, -feldolgozási eljárások során is keletkezhetnek. Mennyiségüket ugyanakkor nem mérjük, és toxicitásukat sem ismerjük.

A toxin metabolizmusának meghatározására irányuló kísérleteket, munkákat megelőzően, többnyire laboratóriumi állatokban végezték, egyszeri (vagy rövid, néhány napos) toxinbevitelt alkalmaztak, tisztított és jelzett toxinnal dolgoztak. A metabolitok *in vivo* meghatározására irányuló vizsgálatokban csak a bélsár és a vizelet toxintartalmának meghatározását végezték el.

Ez indokolta kutatócsoportunkban egy olyan kísérletsorozat elindítását (egy doktori munka keretében), amelyben sertésekben hosszan tartó expozíció alatt vizsgáltuk a FB<sub>1</sub> felszívódását, metabolizmusát, a FB<sub>1</sub> és metabolitjainak a szervezetben való megjelenését, valamint kiürülésüket a szervezetből.

A felszívódás meghatározására bélfisztulával ellátott állatokat használtunk. A FB<sub>1</sub> analízise mellett az irodalomban leírt két fő metabolit meghatározására került sor (részlegesen hidrolizált FB<sub>1</sub> – PHFB<sub>1</sub>, aminopentol – AP).

Sertésben a szájon át szervezetbe juttatott intakt és az emésztőcsatornában metabolizálódott FB<sub>1</sub> együttes felszívódása az ileum végéig átlagosan 4% volt.

A vékonybéltartalomban az összes FB<sub>1</sub> kevesebb mint 5%-a volt jelen hidrolizált formában.

A szervek toxintartalmának analízise azt mutatta, hogy a FB<sub>1</sub>-nek jelentős mennyisége alakul át, és jelenhet meg a szervekben hidrolizált formában (2. táblázat), átlagosan 50% jelent meg intakt formában, 20% részlegesen, 30% teljesen hidrolizált formában, az egyes szervek között eltérés volt tapasztalható. Új eredménynek számított az is, hogy a toxin és metabolitjai még a toxinetetés megszűntetését követő 10. napon is kimutatható volt a szervekben, ezzel együtt az izomban megnőtt az AP aránya.

2. táblázat. A fumonizin B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>) és származékainak koncentrációja 50 mg/takarmány kg toxin etetését követően egyes sertésszervekben

Szervek	FB <sub>1</sub> / származék	A FB <sub>1</sub> koncentrációja és konverziója (%)			
		10 nap etetés után		10 nap kiürülés után	
		µg/kg	%	µg/kg	%
m.psoas major	FB <sub>1</sub>	4,8±1,5		1,4±0,1	
	AP <sub>1</sub>	0,4±0,1	7,9	2,6±1,5	76,7
	PHFB <sub>1</sub>	1,9±0,3	31,0	ND	
vese	FB <sub>1</sub>	10±0,3		3,6±0,1	
	AP <sub>1</sub>	7,5±3,2	53,1	2,1±0,9	51,0
	PHFB <sub>1</sub>	1,5±0,04	7,6	ND	
máj	FB <sub>1</sub>	10±0,3		3,6±0,1	
	AP <sub>1</sub>	7,5±3,2	53,1	2,1±0,9	51,0
	PHFB <sub>1</sub>	1,5±0,04	7,6	ND	

AP: aminopentol, PHFB: részlegesen hidrolizált fumonizin, ND: nem detektálható



Az aminopentol toxicitására vonatkozó eredmények még ma is ellentmondásosak. Egyes szakirodalmi adatok szerint az AP máj- és vesekárosító, valamint karcinogén hatása a  $FB_1$ -hez hasonló. Többen viszont egyáltalán nem találtak máj- vagy vesekárosító hatást, sőt változást sem a szfingoidbázisok mennyiségében vagy arányában. Vannak arra utaló *in vitro* eredmények, hogy az AP is gátolja a ceramidszintetáz-enzimet, sőt további átalakulásával még toxikusabb vegyület keletkezik. Felszívódását ugyanakkor a kefeszegély P-glikoprotein által mediált efflux limitálja. A metabolitok hatásának további vizsgálata tehát mindenképpen indokolt.

A bélsár analízise alapján kiderült, hogy a  $FB_1$  60%-a hidrolizálódott a növendéksértések bélcsatornájában (döntően a vastagbélben). A fő metabolit a részlegesen hidrolizált forma volt, aminopentolt kis mennyiségben lehetett csak kimutatni.

A vastagbélben lezajló mikrobiális metabolizmust *in vitro* kísérletben modelleztük, a toxint sertés-vakbél tartalommal inkubálva, ezek az eredmények megerősítették a sertéskísérletben kapottakat. Az intakt  $FB_1$  mennyiségének csökkenésével párhuzamosan nő a  $PHFB_1$  (mint fő metabolit) mennyisége, az AP ugyanakkor kis koncentrációban volt kimutatható.

Állatkísérletekben azóta sem vizsgálták a  $FB_1$  és metabolitjainak megjelenését a szervekben, ezen vizsgálatainkat szintén folytatni tervezzük.

## A $FB_1$ és egyes légzőszervi patogén baktériumok kölcsönhatása

A nagy gazdasági veszteséget előidéző, összetett okú betegségek közül azt vizsgáltuk, hogy a  $FB_1$  szerepelhet-e hajlamosító tényezőként a sertések légúti megbetegedését okozó fontosabb baktériumokkal kölcsönhatásban.

A kísérleteket a kolosztrum kiszopása után elválasztott és mesterségesen felnevelt malacokkal végeztük, amelyeket  $FB_1$ -gyel szennyezett takarmánnyal

ettettünk, és mesterségesen fertőzünk *Bordetella bronchiseptica*-val, *Pasteurella multocida*-val, illetve *Mycoplasma hyopneumoniae*-vel. A kísérletek egy doktori (PhD) munka keretében folytak, az MTA ATK Állatorvos-tudományi Intézet együttműködésében. A vizsgálatokban CT képalkotó eljárást alkalmazunk a kórfejlődés nyomon követésére.

*Pasteurella multocida* és *Bordetella bronchiseptica* együttes fertőzést követően megállapítottuk, hogy a FB<sub>I</sub>-kezelés hatására megnőtt a fertőzött állatokban a tüdőelváltozások előfordulásának az aránya, kiterjedésének nagysága, valamint súlyossága a toxinnal nem kezelt csoportokhoz képest (3. táblázat). Fertőzött állatokban hurutos tüdőgyulladás alakult ki, elhalásos góccal, míg FB<sub>I</sub> hatására enyhe tüdőödéma fejlődött ki.

3. táblázat. A FB<sub>I</sub> (20 mg/takarmány kg) és a *Bordetella bronchiseptica* (Bb) + *Pasteurella multocida* (Pm) együttes fertőzés kölcsönhatása sertésben

Csoport	a CT felvételek időpontja				Boncolás
	4. nap	16. nap	25. nap	39. nap	
Kontroll	0 <sup>1</sup> / 7 <sup>2</sup>	0 / 7	0/7	0 / 7	0 / 7
FB <sub>I</sub>	0 / 7	0 / 7	0 / 7	0 / 7	0 / 7
Bb+Pm	0 / 7	3 / 7	3 / 6	3 / 6	3 / 6
Bb+Pm+FB <sub>I</sub>	0 / 7	5 / 7	5 / 6	4 / 5	4 / 5

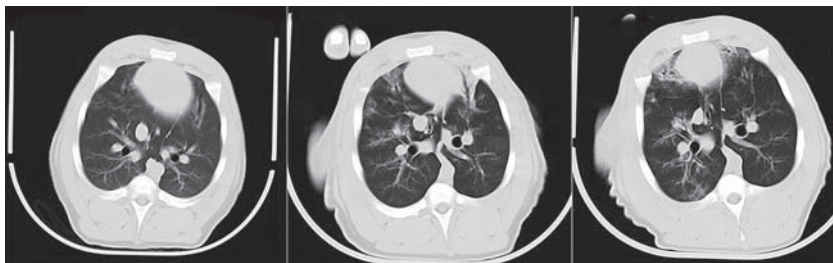
<sup>1</sup> Az elváltozást mutató egyedek száma

<sup>2</sup> A csoportban lévő egyedek száma

CT: komputertomográfia

*Mycoplasma hyopneumoniae*-vel történő fertőzés során az állatok a 17. naptól kapták a FB<sub>I</sub>-tartalmú tápot, és a 30. napon fertőztük őket. A fertőzést követő 14. napon mindkét fertőzött csoportban láthatóak voltak a tüdőelváltozások, ezt követően azonban a csak fertőzött állatokban gyógyulási folyamat indult

meg (4. ábra), míg a toxint is fogyasztó állatokban a tüdőelváltozások további súlyosbodása volt kimutatható (5. ábra). A *Mycoplasma hyopneumoniae*-re jellemző elváltozás hurutos bronchointerstitialis tüdőgyulladás volt, míg a FB<sub>1</sub> hatására itt is tüdőödéma alakult ki.



4. ábra. *Mycoplasma hyopneumoniae*-vel fertőzött malac tüdejének komputertomográfias felvétele a fertőzés napján, majd az azt követő 14. és 28. napon



5. ábra. *Mycoplasma hyopneumoniae*-vel fertőzött és fumonizin B<sub>1</sub>-et fogyasztó malac tüdejének komputertomográfias felvétele a fertőzés napján, majd az azt követő 14. és 28. napon

# JÖVŐBENI KUTATÁSI TERVEK

A fumonizinek mellett az elmúlt 5 évben a trichotecénvázas mikotoxinokkal kezdtünk el intenzívebben foglalkozni. Kísérleteket végeztünk a T-2 és a HT-2 toxinok cito- és genotoxikus, valamint reprodukcióra kifejtett hatásának a kimutatására. Meghatároztuk a T-2 toxin NOAEL-értékét baknyulakban. Új *in vitro* tesztek adaptáltunk sejt- és génkárosító hatások (MTT és comet assay), valamint mikotoxinok együttes hatásának a vizsgálatára. Elkezdtük a bél mikrobióta-mikotoxin kölcsönhatás vizsgálatát, kiegészítve egyes pro- és prebiotikus anyagok esetleges védő szerepének a vizsgálatával.

A fumonizin kutatásban új kutatási irányként megjelent a fumonizin-származékok toxicitásvizsgálata és a masked fumonizinek kutatása.

A jövőben a megkezdett vizsgálatok folytatását tervezzük, ezek a következők:

- Mikotoxinok cito- és genotoxikus hatása
- Mikotoxinok hím állatok szaporodását károsító hatása
- A bél mint a mikotoxinexpozíció lehetséges célszerve
- „Masked” mikotoxinok
- A fumonizin B<sub>1</sub> biotranszformációja, a metabolitok toxicitásának vizsgálata
- Mikotoxinok és légzőszervi kórokozók
- Klímaváltozás, penészgombák és mikotoxinok

# KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kutatásainkat hazai és nemzetközi együttműködésekben végezzük. Szeretném megköszönni minden intézmény vezetőjének és az együttműködő kollégáknak azt, hogy lehetővé tették az együttműködést, illetve aktív részvételüket, együtt gondolkodásukat a témában. A nemzetközi együttműködő partnerek számos fejlesztésnek voltak megindítói, lehetőség nyílt unikális infrastruktúrák és technikák alkalmazására és új módszerek hazai adaptálására.

Hazai és külföldi partnerintézmények: Debreceni Állategészségügyi Intézet, ELTE TTK Élettani és Neurobiológiai Tanszék, SZIE MKK Takarmányozástani Tanszék, SZIE ÁOK Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék, SZIE ÁOK Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék, SZIE ÁOK Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika, SZIE ÁOK Állathigiéniai, Állomány-egészségtani és Állatorvosi Etológiai Tanszék, MTA Agrártudományi Kutatóközpont Állatorvos-tudományi Intézet, Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár, University of Johannesburg (Dél-afrikai Köztársaság), Cape Peninsula University of Technology (Dél-afrikai Köztársaság), Technical University of Munich (Németország), INRA (Toulouse, Franciaország), Faculty of Veterinary Medicine of Trakia University (Stara Zagora, Bulgária), Institute of Animal Physiology Slovak Academy of Sciences (Kosice, Szlovákia), Norwegian Institute for Air Research (Oslo, Norvégia), University of Oslo (Norvégia), University of Parma, Department of Food Science (Olaszország).

Kiemelten köszönöm munkahelyem támogatását, a Kaposvári Egyetem adta lehetőségeket, ahol első munkahelyként elhelyezkedtem, és ahol azóta is, most már 31 éve dolgozom. Hálás vagyok közvetlen munkatársaimnak, akik tanszéki vagy kutatócsoporti keretek között vettek részt a munkában, és azoknak az egységeknek is, amelyek az állatkísérletek és a diagnosztika lehetőségét biztosították: Kaposvári Egyetem Agrár- és Környezettudományi Kar, Élet-

tani és Állathigiéniai Tanszék, MTA–KE Állattenyésztési és Állathigiéniai Kutatócsoport (1996–2011), MTA–KE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport (2011–), KE Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet, KE Tárkarmányozástani Tanszék, KE Kisállattenyésztési Tanszék.

A kísérletes munkát támogató főbb projektek: MTA kutatócsoporti támogatás, OTKA 81690, OTKA 100810, TÁMOP 4.2.1. B-10/2/KONV-0002, TÁMOP 4.2.2. A-11/1/KONV-0053, TÁMOP 4.2.2. A-11/1/KONV-0039 és Tét projektek.

Kimondhatatlan hálával tartozom családomnak és szüleimnek.

## A SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT FŐBB PUBLIKÁCIÓK ÉS ÉRTEKEZÉSEK

- Kovács et al.: Magyar Állatorvosok Lapja, 1997/12.119.763–764.  
Kovács et al.: Teratogenesis, carcinogenesis and mutagenesis, 2000.20.293–299.  
Kovács et al.: Journal of Veterinary Medicine B, 2000.47.277–286.  
Kovács et al.: Livestock Production Science, 2002.76.251–256.  
Kovács et al.: Journal of Veterinary Medicine B, 2002.49.197–201.  
Tornyos et al.: Acta Veterinaria Hungarica, 2003.51(2).171–179.  
Meyer et al.: Food Additives and Contaminants, 2003.20(7).639–647.  
Kovács et al.: Magyar Állatorvosok Lapja, 2004.126.146–154.  
Fodor et al.: Magyar Állatorvosok Lapja, 2006.128.334–342.  
Fodor et al.: Food Additives and Contaminants, 2006.23(5).492–501.  
Fodor et al.: Food Additives and Contaminants, 2007.24(4).416–420.  
Fodor et al.: Food Additives and Contaminants, 2008.25(1).88–96.  
Pósa et al.: Canadian Journal of Veterinary Research, 2011.75.176–183.  
Pósa et al.: Veterinary Pathology, 2013.50(6).971–979.  
Tóth Á: A fumonizin B1 hatása sertések termelésére. Doktori (PhD) értekezés, 2001.  
Kovács M: A sertés- és nyúlhústermelés minőségét és biztonságát szolgáló környezet-élettani kutatások. MTA doktori értekezés, 2005.  
Fodor J: A FB1 kinetikájának vizsgálata sertésben. Doktori (PhD) értekezés, 2007.  
Tornyos G: A FB1 immunválaszt befolyásoló hatásának vizsgálata. Doktori (PhD) értekezés, 2008.

Pósa R: Sertések komplex légúti megbetegedéseinek korszerű képpalkotó eljárásokra alapozott vizsgálata. Doktori (PhD) értekezés, 2014.

## FELHASZNÁLT IRODALMAK JEGYZÉKE

- Azziz-Baumgartner E., Lindblade K., Gieseke K., Schurz Rogers H., Kieszak S., Njapau H., Schleicher R., McCoy L. F., Misore A., DeCock K., Rubin C., Slutsker L., and the Aflatoxin Investigative Group: Case–Control Study of an Acute Aflatoxicosis Outbreak, Kenya, 2004. *Environmental Health Perspectives*, 113/12:1779–1983 (2005).
- Bartók T., Tölgyesi L., Mesterházy Á., Bartók M., Szécsi Á.: Identification of the first fumonisin mycotoxins with three acyl groups by ESI-ITMS and ESI-TOFMS following RP-HPLC separation: palmitoyl, linoleoyl and oleoyl EFB1 fumonisin isomers from a solid culture of *Fusarium verticillioides*. *Food Additives and Contaminants*, 27:1714–1723 (2010a).
- Bartók T., Tölgyesi L., Szekeres A., Varga M., Bartha R., Szécsi Á., Bartók M., Mesterházy Á.: Detection and characterization of twenty-eight isomers of fumonisin B1 (FB1) mycotoxin in a solid rice culture infected with *Fusarium verticillioides* by reversed-phase high-performance liquid chromatography/electrospray ionization time-of-flight and ion trap mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 24:35–42 (2010b).
- Berthiller F., Crews C., Dall'Asta C., De Saeger S., Haesaert G., Karlovsky P., Oswald I. P., Seefelder W., Speijers G., Stroka J.: Masked mycotoxins: A review. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57:165–186 (2013).
- Bhat R. V., Shetty P. H., Amruth R. P., Sudershan R. V.: A foodborne disease outbreak due to the consumption of moldy sorghum and maize containing fumonisin mycotoxins. *Journal of Clinical Toxicology*, 35(3):249–255 (1997).
- Bolger M., Coker R. D., Dinovi M., Gaylor D., Gelderblom W. C. A., Paster N., Riley R. T., Shephard G., Speijers J. A.: Fumonisin. In: *Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food*. World Health Organization Food Additive Series 47:103–279 (2001).
- Dutton M. F.: The African *Fusarium*/maize disease. *Mycotoxin Research*, 25:29–39 (2009).
- European Commission: Special Eurobarometer. Food-related risks. Report. 78 (2010). <http://www.efsa.europa.eu/en/factsheet/docs/reporten.pdf>.
- Fazekas B.: *A kukorica fumonizin B1 és fusariotixen szennyezettége, fumonizin mikotoxikózisok*. PhD értekezés, Keszthely, 1998.
- Fazekas B., Bajmócy S., Glávits R., Fenyvesi A.: Fumonizin mikotoxikózisok Magyarországon: lovak agylágyulása, sertések hízlalási tüdővizennyője. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 119:137–139 (1997).
- Gelderblom W. C. A., Jaskiewicz K., Marasas W. F. O., Thiel G., Horak R. M., Vleggaar R., Kriek N. P. J.: Fumonisin–Novel Mycotoxins with Cancer-Promoting Activity Produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied and Environmental Microbiology*, 54:1806–1811 (1988).

- Harrison L. R., Colvin B. M., Greene J. T., Newman L. E., Cole J. R. Jr.: Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations*, 2:217–221 (1990).
- Kellerman T. S., Marasas W. F. O., Thiel P. G., Gelderblom W. C. A., Cawood M., Coetzer J. A. W.: Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of fumonisin B1. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 57:269–275 (1990).
- Kovács M.: A mikotoxinok humán-egészségügyi vonatkozásai. In: *Aktualitások a mikotoxin kutatásban* (szerk.: Kovács M). Agroinform Kiadó, Budapest, 85–102 (2010).
- Marasas W. F. O.: *Risk assessment of fumonisins produced by Fusarium moniliforme in corn*. Fifth European Fusarium Seminar, Szeged, Hungary, 399–406 (1997).
- Marasas W. F. O.: Discovery and Occurrence of the Fumonisin: A Historical Perspective. *Environmental Health Perspectives*, 109. Suppl. 2:239–243 (2001).
- Marasas W. F. O., Riley R. T., Hendricks K. A., Stevens V. L., Sadler T. W., Gelineau-van Waes J., Missmer S. A., Cabrera J., Torres O., Gelderblom W. C. A., Allegood J., Martinez C., Maddox J., Miller J. D., Starr L., Sullards M. C., Roman A. V., Voss K. A., Wang E., Merrill Jr A. H.: Fumonisin Disrupt Sphingolipid Metabolism, Folate Transport, and Neural Tube Development in Embryo Culture and In Vivo: A Potential Risk Factor for Human Neural Tube Defects among Populations Consuming Fumonisin-Contaminated Maize. *Journal of Nutrition*, 134(4):711–716 (2004).
- Mesterházy Á.: A mikotoxinok táplálékláncból való kiiktatásának lehetőségei, rezisztencianemesítés, a fajtaelismerés és az agrotechnika területén. In: *Aktualitások a mikotoxin kutatásban* (szerk.: Kovács M). Agroinform Kiadó, Budapest, 119–139 (2010).
- Rheeder J. P., Marasas W. F. O., Thiel P. G., Sydenham E. W., Shephard G. S., van Schalkwyk D. J.: *Fusarium moniliforme* and fumonisins in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei. *Phytopathology* 82:353–357 (1992).
- Rodrigues I., Naehrer K.: A three-year survey on the worldwide occurrence of mycotoxins in feedstuffs and feed. *Toxins* 4:663–675 (2012).
- Sydenham E. W., Gelderblom W. C. A., Thiel P. G., Marasas W. F. O.: Evidence for the natural occurrence of fumonisin B1, a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*, in corn. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38:285–290 (1990).
- Wang E., Ross P. F., Wilson T. M., Riley R. T., Merrill A. H. Jr: Increases in serum sphingosine and sphinganine and decreases in complex sphingolipids in ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. *Journal of Nutrition*, 122: 1706–1716 (1992).
- Wang E., Riley R. T., Meredith F. I., Merrill A. H. Jr: Fumonisin B1 consumption by rats causes reversible, dose-dependent increases in urinary sphinganine and sphingosine. *Journal of Nutrition*, 129:214–220 (1999).
- Waskiewicz A., Beszterda M., Golinski P.: Occurrence of fumonisins in food. An interdisciplinary approach to the problem. *Food Control*, 26:491–499 (2012).







Erly Janos  
Dobrádichy József

Wenzel Gustav

Wenhe  
Fabian  
Gibson  
Fano

Fabian Nagy Fano

Terintetes nagygyűlés!

Polka Riedl  
L. 2201:

Terintetes vagy gyanu  
 Minden ujjonnan választott tag, a külsőt kivétel-  
 nélkül, osztályába tartozó dolgotat felolvasásá-  
 val, személyes megismerés érdekében be-  
 választása megszűnik egy év alatt szület; különben meg-  
 lehetnek esetek, melyekben kivált vidéken  
 tartatását, amennyi

egy keményes meg  
ével, legfeljebb egy év alatt töröl-  
választása megsemmisítően:  
Lehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la-  
köz gátolhatnák a határidőt megtartani: de hallga-  
tag elvéni e szabály meg nem tartatását, amellyel  
tesz, mint örvös szabályzatunkat erőltetve tekintet-  
et következni egyelőre figyelmeztetnem a T. Aradinni  
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre a  
tolt s szűzfoglalás által meg nem  
hát kitöröltesse, az 186

Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az  
szélfogalás által meg nem  
hát kitöröltesse, az 186

teremtelt szabályainak 32. és 33. sz. cikkében  
szövegesen választott tag, a hűtőbizottság  
tagjába tartozó dolgozat felolvasásának  
előzettsége nem jelentkezik, ezért behatárolt  
feladatokat teljesíti, tagjai hűtőbizottság

szövegesen választott tag, a hűtőbizottság  
tagjába tartozó dolgozat felolvasásának  
előzettsége nem jelentkezik, ezért behatárolt  
feladatokat teljesíti, tagjai hűtőbizottság

teremtelt szabályainak 32. és 33. sz. cikkében  
szövegesen választott tag, a hűtőbizottság  
tagjába tartozó dolgozat felolvasásának  
előzettsége nem jelentkezik, ezért behatárolt  
feladatokat teljesíti, tagjai hűtőbizottság

jan. 26. 1860.  
Bulhaj Márk  
Fogarasi Zoltán  
Hollán Ernő

853  
B. Kemény Eszter  
Körmöcsény László  
Fogarasi Zoltán  
Hollán Ernő

